

CASE REPORT

## ペムブロリズマブ投与後の急速な腫瘍増大後に ラムシルマブとドセタキセルが奏効した肺腺癌の1例

臼井優介<sup>1,2</sup>・笹田真滋<sup>1</sup>・桐田圭輔<sup>1</sup>・  
渡邊沙耶香<sup>1</sup>・土屋悠海<sup>1</sup>・中村守男<sup>1</sup>

### A Case of Lung Adenocarcinoma Responding to Ramucirumab and Docetaxel After Rapid Tumor Growth Following Pembrolizumab Treatment

Yusuke Usui<sup>1,2</sup>; Shinji Sasada<sup>1</sup>; Keisuke Kirita<sup>1</sup>;  
Sayaka Watanabe<sup>1</sup>; Yumi Tsuchiya<sup>1</sup>; Morio Nakamura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Tokyo Saiseikai Central Hospital, Japan; <sup>2</sup>Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Toho University Graduate School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Immune checkpoint inhibitors are drugs that exert anti-tumor effects by activating tumor immunity, but it is sometimes difficult to differentiate between hyperprogressive disease, which causes rapid growth of the target lesion immediately after the start of treatment, and pseudoprogression, which causes transient growth followed by shrinkage. **Case.** A 54-year-old man with lung adenocarcinoma cT1bN3M1c (brain), cStage IVB, experienced rapid tumor progression after the administration of pembrolizumab as second-line treatment; however, tumor shrinkage followed with third-line treatment of ramucirumab and docetaxel. Although chemotherapy was stopped due to the development of watery diarrhea and systemic scleroderma, the anti-tumor effect was maintained for about one and a half years. **Conclusion.** The combination of ramucirumab and docetaxel may have enhanced the anti-tumor effect after the administration of immune checkpoint inhibitors and influenced tumor immunity.

(JLCC. 2021;61:970-974)

**KEY WORDS** — Immune checkpoint inhibitor, Hyperprogressive disease, Immune-related adverse event, Lung cancer, Ramucirumab

Corresponding author: Shinji Sasada.

Received February 2, 2021; accepted July 28, 2021.

**要旨** — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬は、腫瘍免疫を活性化することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤であるが、治療開始直後に標的病変の急速な増大をきたす hyperprogressive disease や、一過性の増大後に縮小をきたす pseudoprogression といった病態があり、その鑑別を行うことは困難な場合がある。 **症例.** 54歳男性、肺腺癌 cT1bN3M1c (brain) cStage IVB. 2次治療のペムブロリズマブ (pembrolizumab) 投与後に急速な腫瘍増大を認めしたが、ラムシルマブ (ramucirumab) とドセタキセル

(docetaxel) を投与し腫瘍縮小を得た。その後水様性下痢と全身性強皮症を発症し化学療法を休止したが、約1年半の抗腫瘍効果維持を認めた。 **結論.** ラムシルマブ、ドセタキセル併用療法により、免疫チェックポイント阻害薬投与後の抗腫瘍効果が増強された可能性や、腫瘍免疫に影響を与えた可能性が考えられた。

**索引用語** — 免疫チェックポイント阻害薬, Hyperprogressive disease, 免疫関連有害事象, 肺癌, ラムシルマブ

<sup>1</sup>東京都済生会中央病院呼吸器内科; <sup>2</sup>東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 (大森)。

論文責任者: 笹田真滋。

受付日: 2021年2月2日, 採択日: 2021年7月28日。

## 緒言

ペムプロリズマブ(pembrolizumab)は、免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor: ICI)の一種で、腫瘍免疫を活性化することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。<sup>1</sup>今回我々はペムプロリズマブ投与後の急速な腫瘍増大に対し、サルベージ治療としてのラムシルマブ(ramucirumab: RAM)とドセタキセル(docetaxel: DTX)併用療法後に腫瘍縮小効果が得られ、免疫関連有害事象(immune-related adverse event: irAE)としての水様性下痢と全身性強皮症を発症したが、良好な腫瘍維持が得られた症例を経験したので報告する。

## 症例

症例: 54歳, 男性。

主訴: なし。

既往歴: 脊柱管狭窄症。

喫煙歴: 現喫煙者, 40本/日, 20年間。

飲酒歴: 大量飲酒歴あり。

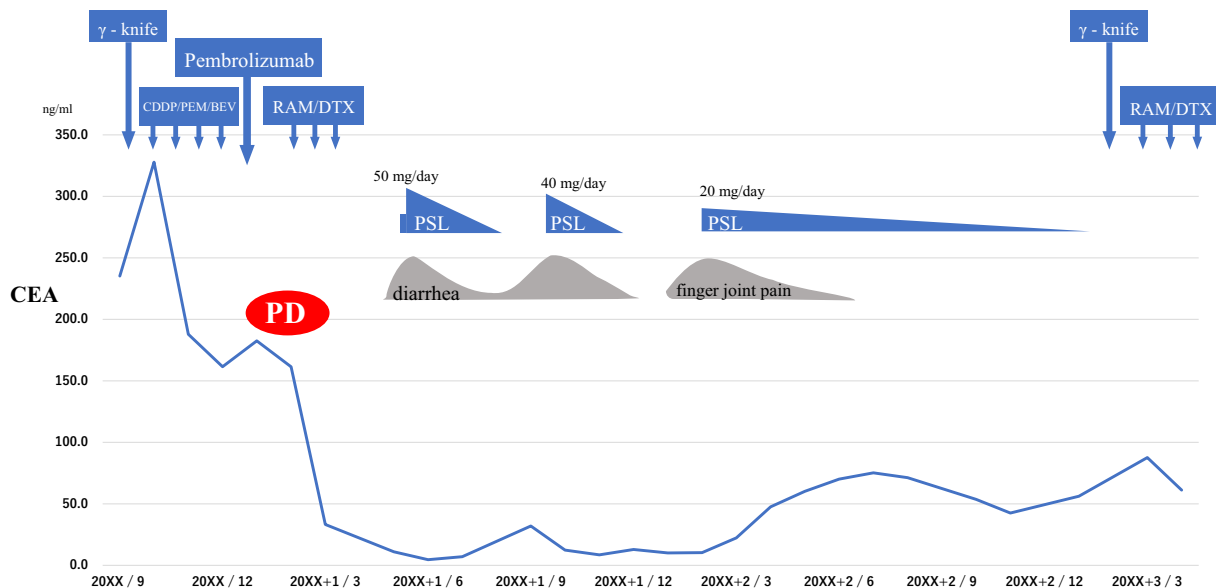
現病歴: 検診で施行した胸部X線検査において胸部異常陰影を指摘され, 20XX年8月に当院を受診した。胸部CTでは左肺尖部に長径18mmの不整形結節, および左鎖骨上, 縦隔, 左肺門のリンパ節腫大を認め, 精査目的に入院した。

身体所見: 体温36.4°C, 脈拍82/分, 血圧102/68 mmHg, SpO<sub>2</sub> 98%(室内気), 左鎖骨上リンパ節腫大あり, 同部位に疼痛なし, 呼吸音左右差なし, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 0。

血液検査所見: 白血球数6100/μl, 赤血球数465×10<sup>4</sup>/ml, Hb 13.9 g/dl, Ht 42.7%, BUN 10 mg/dl, Cr 0.68 mg/dl, AST 19 IU/l, ALT 8 IU/l, CRP <0.3 mg/dl, CEA 235.2 ng/ml, CYFRA 11.83 ng/ml, ProGRP 32.4 pg/ml。

入院後, EBUS-TBNA (#4R)を実施した。病理組織所見では類円形核で核クロマチンの微細な増生を伴う異型細胞が孤在性~索状, 島状に観察され, CK7(+), TTF-1(+), p40(-)を示した。頭部MRIでは散在する結節性病変を認め多発脳転移と判断, 原発性肺腺癌cT1bN3M1c Stage IVB (PD-L1 (22C3) 5%)と診断した。なお本症例は本邦の産学連携ゲノムスクリーニング事業であるLC-SCRUM-Japan, および肺癌免疫療法におけるバイオマーカー探索の前向き観察研究(LC-SCRUM-Japan付随研究Immuno-Oncology Biomarker Study: LC-SCRUM IBIS)にてEGFR遺伝子変異, ALK融合遺伝子, ROS1融合遺伝子は陰性であり, PD-L1発現率は22C3, 28-8, SP263, SP142抗体においていずれも1%未満, tumor mutation burden (TMB)は643個/Mbであることが後に判明した。

治療経過 (Figure 1): 20XX年8月に脳転移巣に対してガンマナイフを行い, 20XX年10月から初回化学療法としてシスプラチン(cisplatin: CDDP), ペメトレキセド(pemetrexed: PEM), ベバシズマブ(bevacizumab: BEV)併用療法を開始した。当初安定(stable disease)を保っていたが, 4サイクル後の胸部CTで縦隔および肺門リンパ節転移の増大, 右下葉および葉間胸膜面の結節も増大を認めたことから進行(progressive disease: PD)の判定となり, 20XX+1年2月からペムプロリズマ



**Figure 1.** Clinical course of the patient. CDDP/PEM/BEV, cisplatin + pemetrexed + bevacizumab; RAM/DTX, ramucirumab + docetaxel; PD, progressive disease; PSL, prednisolone.

ブ(200 mg/body)を投与した。しかし投与2日目から発熱とPSの悪化(0→2)、CEA値の上昇(161→174 ng/ml)、左鎖骨上窩リンパ節の腫大を認め、投与5日目に施行した胸部CTにおいて左肺門部・縦隔リンパ節の腫大を認めたことから、ペムプロリズマブ投与後12日目よりRAM, DTX併用療法を開始した。投与開始9日目に解熱およびPSの改善を認め(2→0)、18日目の胸部CTにおいて左肺門部・縦隔リンパ節ともに縮小傾向を認め、1サイクル終了後にCEA値は33.2 ng/mlに低下、3サイクル終了後の画像評価で部分奏効(partial response: PR)を得た。同時期よりCTCAE grade 3の水様性下痢が出現し、化学療法を中止した。大腸内視鏡検査では、直腸から上行結腸へ非連続性に血管透見性が消失し、腺管の開大と膿性分泌物の付着を広範囲に認めた。病理組織は陰窩上皮内リンパ球浸潤を伴った軽度の陰窩炎を示し膿瘍形成は見られず、プレドニゾロン(prednisolone: PSL)(50 mg/day)を投与し速やかに症状の改善を認めため、下痢はペムプロリズマブによるirAEと考えられた。ステロイド漸減中止後に下痢の再燃を認めたが、PSL再開にて軽快した。20XX+1年12月頃より両手指関節痛が出現、徐々に増強したため、20XX+2年2月に当院リウマチ・膠原病内科を受診した。Raynaud現象や爪上皮の異常を認めなかったものの、MP関節より末梢の手指硬化、抗Scl-70抗体陽性、MRIにて左第4、第5指の活動性滑膜炎の所見を認め、全身性強皮症限局皮膚硬化型(limited cutaneous systemic sclerosis: lcSSc)と診断、PSL(20 mg/day)投与にて症状軽快して漸減、同年5月に中止した。RAM, DTXの3サイクル目以降化学療法を行っていないが、約1年半良好な腫瘍維持を得た。20XX+2年3月よりCEA値が上昇、同年7月に75 ng/mlまで上昇し、一旦低下したものの20XX+3年2月に87 ng/mlまで再度上昇、加えて原発巣の増大と脳転移再発を認めた。脳転移に対してガンマナイフ施行後、RAM, DTX併用療法を再開し腫瘍縮小およびCEA低下を得た。なお、水様性下痢やlcSScの再燃は認めていない。

## 考 察

ICI投与後に急速な腫瘍増大をきたすhyperprogressive disease (HPD)という現象があり、HPD発症例の全生存期間の中央値は3.4ヶ月と報告され予後不良な病態である。<sup>2</sup> その定義は報告によって異なるが、腫瘍の増大速度や治療打ち切りまでの期間が2ヶ月以内であることなどが用いられ、高齢かつHPDと診断された時点で2臓器以上の転移を有することが臨床的特徴として挙げられる。<sup>2</sup> 一方でICI投与後にResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)でPDと判定された後、腫瘍の縮小または増大を示さないpseudoprogression

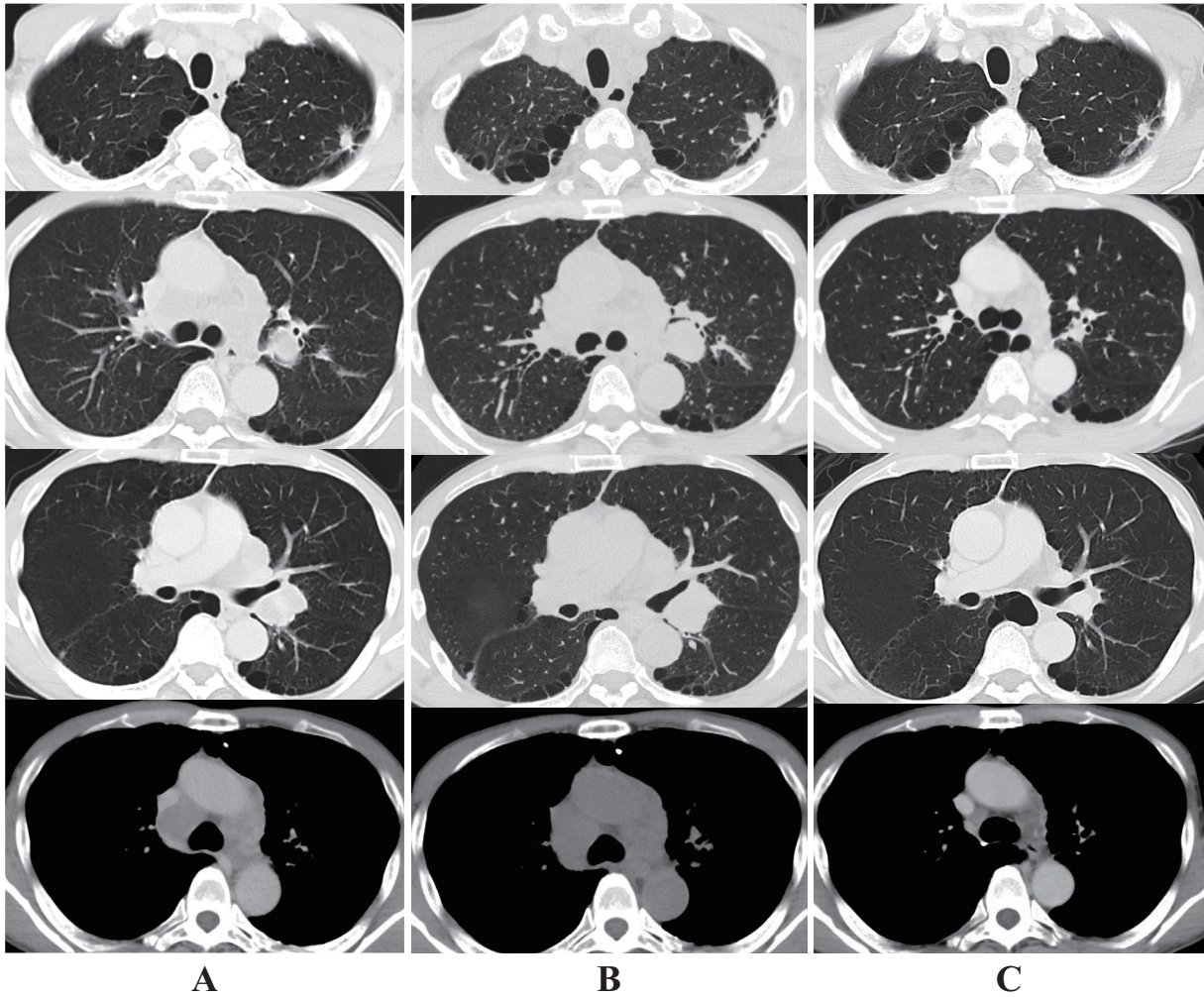
(pseudo PD)は、PSがHPD症例と比較して良好かつ腫瘍マーカーの上昇に乏しいことが臨床的特徴とされており、<sup>3</sup> pseudo PD発症例はnon-pseudo PD群と比較して無増悪生存期間が有意に長かったと報告されている。<sup>4</sup> 本症例ではICI投与5日目に施行した胸部CTにおいて左肺門部腫瘍の長径が投与前と比較して4.3 mm増大し、鎖骨上窩リンパ節腫大やCEAの上昇、PS低下を伴ったためHPDを疑ったが(Figure 2)、サルベージ療法として行ったRAM, DTX療法によって長期の縮小維持を得ており、結果としてpseudo PDに相当する経過であった。

ICI治療を受けている患者に対しては、RECIST1.1に基づいたiRECISTという新たな評価法が提唱されている。<sup>5</sup> iRECISTでは初回評価で標的病変の増大や新規病変の出現が認められれば一旦unconfirmed PD (UPD)とし、次回評価(4~8週間後)でもRECIST-PDであればPD確定だが、PRになった場合は初回評価のPDがリセットされる。初回評価でPDと判定された後も、PS良好で臓器障害を認めないなどの理由から既治療を継続した症例(treatment beyond PD: TBP)は、ベースラインからRECIST-PD診断までのtumor burdenの変化量が小さく、non-TBP群と比較して全生存期間が有意に長かったと報告されており、<sup>4</sup> ICI治療を行う上では標的病変の増大速度や全身状態などを総合的に考慮し、ICIの継続をするか、サルベージ療法へ移行するかを判断することが重要である。

ICI投与後のRAM, DTX併用療法の腫瘍縮小効果に関しては、プラチナダブレットとICIの併用療法による初回治療に対し抵抗性を示した非小細胞肺癌に対して、RAM, DTX併用療法群がDTX単剤療法群と比較して全生存期間の優越性を示した報告がある。<sup>6</sup> 本症例においてICI投与後の腫瘍増大がHPDであるならば、RAM+DTXによる殺細胞効果が得られた可能性があり、pseudo PDであるならば、RAM+DTXによってICIへの過剰反応を抑制した可能性も考慮される。

肺癌とlcSScの因果関係については、肺癌による傍腫瘍症候群の1つとしての強皮症や、<sup>7</sup> ICI投与後のirAEとしての強皮症の報告があり、<sup>8</sup> 本症例においては2次治療以降の腫瘍縮小が得られていた時期に発症したこと、irAEとしての下痢を発症したこと、膠原病の既往がないことから、強皮症もirAEである可能性が高いと推察した。ICI投与後にirAEを発症した群は非発症群と比較して全生存期間、無増悪生存期間ともに良好であると報告されており、<sup>9</sup> irAEは本症例の腫瘍免疫と関連している可能性がある。

本症例では、TMBが643個/Mbと高値を認めた。非小細胞肺癌に対するペムプロリズマブを用いた検討では、



**Figure 2.** Chest CT findings. CT showed mediastinal lymph node swelling and a left hilar mass (A). These lesions increased in size five days after pembrolizumab administration (B). They shrank after three cycles of ramucirumab and docetaxel combination therapy (C).

高 TMB 群で有意に無増悪生存期間の延長と奏効率の上昇を認めている。<sup>10</sup> またペムブロリズマブで治療を行った非小細胞肺癌 31 例を検証した結果では、高 TMB でも遺伝子異常に low clonality があると PD-L1 阻害薬の治療効果が低かったとの報告もあり、<sup>11</sup> TMB や遺伝子異常の clonality は ICI 効果の重要な予測因子と考えられる。今後、治療前の TMB を含めた詳細な解析によって、腫瘍免疫や早期死亡リスクとの関連解明が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：PD-L1 測定ならびに TMB 解析にご協力いただいた LC-SCRUM-Asia および LC-SCRUM IBIS (研究代表者：国立がん研究センター東病院呼吸器内科後藤功一先生) の研究関係者の方々、また強皮症の診断にご協力いただいた東京都済生会中央病院リウマチ・膠原病内科大友耕太郎先生に、深謝

いたします。

#### REFERENCES

1. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013;119:1675-1682.
2. Kim CG, Kim KH, Pyo KH, Xin CF, Hong MH, Ahn BC, et al. Hyperprogressive disease during PD-1/PD-L1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2019;30:1104-1113.
3. Tanizaki J, Hayashi H, Kimura M, Tanaka K, Takeda M, Shimizu S, et al. Report of two cases of pseudoprogression in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab-including histological analysis of one case after tumor regression. *Lung Cancer*. 2016;102:44-48.
4. Won SE, Park HJ, Byun S, Pyo J, Kim JH, Choi CM, et al. Impact of pseudoprogression and treatment beyond pro-

- gression on outcome in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology*. 2020;9:1776058.
5. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18:e143-e152.
  6. Kato R, Hayashi H, Chiba Y, Miyawaki E, Shimizu J, Ozaki T, et al. Propensity score-weighted analysis of chemotherapy after PD-1 inhibitors versus chemotherapy alone in patients with non-small cell lung cancer (WJOG10217L). *J Immunother Cancer*. 2020;8:e000350.
  7. Winkelmann RK, Flach DB, Unni KK. Lung cancer and scleroderma. *Arch Dermatol Res*. 1988;280(Suppl):S15-S18.
  8. Barbosa NS, Wetter DA, Wieland CN, Shenoy NK, Markovic SN, Thanarajasingam U. Scleroderma Induced by Pembrolizumab: A Case Series. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1158-1163.
  9. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4:374-378.
  10. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348:124-128.
  11. McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science*. 2016;351:1463-1469.